

国家中医临床研究基地协同创新体系的探索

高敬书 马红丽 常 惠 王桂媛 邹 伟 吴效科

中国医药文化源远流长,是独具特色的中华民族文化也是中华民族的瑰宝。为发扬祖国中医药事业,国家投入大量人力物力支持中医药的发展。国家中医临床研究基地建设项目在中医药行业的进步中具有重大意义,其首先被纳入国家“十一五”总体规划,同时也被列入国家中医药管理局“十一五”规划,是迄今为止政府投入最大的中医专项^[1]。基地的业务建设要坚持以基本条件建设与能力建设为主线,围绕重点病种研究提供相应支持和保障,并同时进行管理体制和运行机制改革,实现技术提高、人才培养同步推进,并提高中医药临床疗效^[2]。要做好中医临床研究,基地硬件、软件建设都要抓,并且要建立一个长期、稳定、有效的运行模式,引进协同创新的机制。笔者介绍黑龙江中医药大学附属第一医院中医妇科临床研究基地建设的协同创新模式,以期为国家中医临床研究基地建设单位提供参考和借鉴。

1 协同创新平台建设

良好的平台建设对于基地的发展至关重要,本院以基地建设为契机,打造了八大基地平台,八大平台在功能上相互补充、相互促进,为基地建设奠定了良好的协同保障基础,为重点病种多囊卵巢综合征(*polycystic ovarian syndrome, PCOS*)和不孕症的医疗、教学、科研、政策及应用提供平台保障。

1.1 中医临床研究大楼

黑龙江中医药大学附属第一医院作为承建单位,2010年5月4日正式开工,总投资达4.5亿元。本院投资3.2亿元新建中医临床研究楼,研究楼总建筑面积为62 660 m²,内部设有研究型门诊、研究型病房,建筑面积1 200 m²。于2013年11月通过国家发展和改革委员会验收并投入使用。

1.2 临床研究伦理审查平台

为保障受试者的权益与安全,审查和监管临床试

验的科学性和可行性,按照国家中医药管理局要求,2012年重新调整人员和完善制度,加大培训力度,现运行过程完全符合《中医药临床研究伦理审查平台建设规范(2010年)》。于2013年9月26日通过世界中医药学会联合会伦理审查委员会的论证。

1.3 中医药标准研究推广基地

依托重点病种建设,自2008年10月开始在25家分中心合作单位开展大样本、多中心、随机对照临床试验(*randomized controlled trial, RCT*)。近4年来分中心合作单位医疗、教学、科研实力全面提升,新建立国家级临床重点专科4个,省级重点学科/专科6个,新增科研专项16项,新建立专科专病门诊6个,起到推广辐射作用。

1.4 药物临床研究机构

药物临床试验研究机构(*GCP*)成立于2004年,有6个专业通过了国家食品药品监督管理局(*SFDA*)公布资格认定,2013年9月16日包括中医妇科在内的7个新专业通过了*SFDA*的认证。临床药理基地验收的通过为中药的新药研发奠定了平台基础。

1.5 医院制剂中心和中心实验室

医院按照医疗机构制剂配制质量管理规范(*GPP*)要求建设,投入800余万元,对制剂室进行全面改造,面积扩大到3 100 m²,院内制剂达到84个,制剂中心已位居全省中医药制剂室的前列。同时扩大了临床检验中心的面积,由原来的600 m²扩增至900 m²,投入1 400余万元购置设备,达到了ISO15189认证的要求。

1.6 妇科不孕症重点研究室

本院妇科不孕症“痰瘀”证治重点研究室于2014年2月通过国家局的验收。围绕重点专科“PCOS证治规律及优化方案”、“不孕症的中医临床疗效评价”及“不孕症理论传承”3个主要研究方向开展研究工作,为基地重点病种的研究提供良好的平台。

1.7 中药药理(妇科)三级实验室

妇科学科建设了同类学科中领先的中医妇科学实验室,具有完成形态技术、分析技术及新药研究的仪器设备。该实验室已通过*SFDA*的验收。

1.8 重点病种文献信息库

医院妇科与中国中医科学院共同开发的中医妇科

基金项目:2011年国家重大科技专项-中医公益性行业专项(No. 201107005)

作者单位:黑龙江中医药大学附属第一医院妇科一科(哈尔滨 150040)

通讯作者:吴效科, Tel:0451-82130094, E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1419

重点病种 PCOS 和不孕症古代文献库的数据库系统,形成重点病种 PCOS 期刊文献研究平台,整体提高了重点病种文献研究的水平和效率。

2 中医临床研究及“协同创新”新模式

2.1 在协同创新理念指引下开展不同循证医学证据级别的中医科研

循证医学证据是指以人为研究对象的各种临床研究所得到的结果和结论。不同的研究问题要求不同的研究证据,循证医学强调证据体的概念。证据体是由多种研究方法、多种来源的证据构成而非仅由某一研究所获得的证据构成^[3]。20 世纪 60 年代,两位美国社会学家 Campbell DT 和 Stanley JC 首次提出证据分级概念^[4]。从 1979 年开始,不同的组织或机构开始对研究证据进行系统分级并给出推荐意见,但评价标准各不一样,甚至意见相反^[5]。直到 2004 年,才由“建议分级的评估、发展与评价”(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)工作组推出国际统一的证据分级和推荐意见标准^[6]。

一项大样本、多中心的 RCT 的实施不是一蹴而就的,对于一种干预方案的研究需要一个长期积累的过程,包括各种循证医学证据级别的研究,如文献的研究、动物实验、临床观察性试验、专家共识、小型的 RCT,甚至包括借鉴类似方案的大型 RCT 的经验,形成一个证据体,从而为大型 RCT 试验方案的形成包括最佳干预手段、疗程、纳入与排除标准、结局指标等设计奠定前期基础,避免由于盲目启动大型项目而造成各种缺陷、遗漏甚至实施失败。本基地为实施大样本、多中心针刺 RCT 进行了充分的前期准备工作。基地吸收与针刺治疗 PCOS 不孕证研究领域相关专家,包括国内外行业内顶尖专家参与到此项目的工作中。这些专家已经做了前期工作中的各个步骤。这种临床科研的协同创新模式解决了前期积累“证据体”的问题,缩短了时间,又促进了各专业领域专家的融合交通,体现了多学科交叉,集百家之长为我所用,也极大地节约了科研成本。在协同创新模式的指引下,本基地开展的大样本(1 000 例)、多中心(25 家医院)的针刺项目(PCOSAAct)的科研工作。现对该项目前期科研基础介绍如下。

2.1.1 关于针刺治疗 PCOS 不孕症的文献研究

香港大学辅助生殖中心主任吴鸿裕教授 2008 年发表在 *Fertil and Steril* 的一篇文献综述“The role of acupuncture in the management of subfertility”(针刺在不孕症治疗中的作用)^[7],主要通过在中英文

文献数据库中对针刺治疗生育能力低下相关文章的查阅,得出针刺可能通过抑制中枢交感神经、改善子宫血流、降低压力提高生育力的结论。但是并没有非常确切的试验能完全验证这一结论。

北京中医药大学循证医学中心主任刘建平教授在 *Cochrane Database Syst Rev* 发表了一篇系统评价“Acupuncture for polycystic ovarian syndrome”(多囊卵巢综合征的针刺治疗)^[8]。文章评价了针刺治疗 PCOS 的有效性和安全性,但通过对文献的研究发现,到目前为止还没有一项真正的针刺治疗 PCOS 的 RCT,且 PCOS 现有的西医治疗存在花费高、多胎风险大、不良反应多、缺少长久效力的不足。一些非随机对照的研究显示针刺治疗 PCOS 具有不良事件发生率低、无多胎妊娠风险、费用低等优点,但目前尚缺少大型的 RCT 来支持此观点。

2.1.2 针刺治疗 PCOS 不孕的机制研究

瑞典哥德堡大学神经生理研究所伊丽莎白(Stener-Victorin E)教授在 *Endocrinology* 杂志上发表的“Low-frequency Electro-acupuncture and Physical Exercise Improve Metabolic Disturbances and Modulate Gene Expression in Adipose Tissue in Rats with Dihydrotestosterone-induced Polycystic Ovary Syndrome”(低频电针和物理运动可以改善和调节双氢睾酮诱导的多囊卵巢模型大鼠脂肪组织新陈代谢失调和基因表达)^[9],本研究主要通过对双氢睾酮诱导的 PCOS 模型大鼠进行同水平低频电针(electro-acupuncture, EA)干预及运动治疗,发现二者均可有效改善胰岛素敏感性。本实验证明 EA 及运动均可不同程度地修复与胰岛素抵抗、肥胖及炎症反应相关的脂肪组织基因的表达,说明两种治疗方式在脂肪组织生成及代谢等方面具有明显的调节作用。但与物理锻炼比较,低频 EA 并未影响脂肪组织重量及其细胞结构,而主要通过调控脂肪组织相关基因的表达以改善胰岛素敏感性。

2.1.3 针刺治疗 PCOS 不孕的临床观察性试验

伊丽莎白教授在 *Acta Obstet Gynecol Scand* 发表的“Effects of Electro-acupuncture on Anovulation in Women with Polycystic Ovary Syndrome”(电针对无排卵型多囊卵巢综合征患者的作用)^[10]介绍了一个小样本、非随机、纵向观察的前瞻性研究。通过 EA 治疗有排卵障碍的 24 例 PCOS 患者,观察结果发现,38% 的患者有较好的治疗效果。治疗效果较好的患者有显著低水平的 BMI、腰臀比、血清雄激素水平、血清基础胰岛素水平和较高的性激素

结合球蛋白水平。由此得出结论,反复电针刺刺激可诱导 1/3 以上的有排卵障碍的 PCOS 患者产生规律排卵,EA 可作为区别于药物治疗的替代治疗疗法。

2.1.4 针刺治疗 PCOS 不孕小样本的 RCT

伊丽莎白教授在 *Am J Physiol Endocrinol Metab* 发表的“**Impact of Electro-acupuncture and Physical Exercise on Hyperandrogenism and Oligo/amenorrhea in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized Controlled Trial**”(电针和物理运动对多囊卵巢综合征妇女高雄激素血症和排卵障碍的影响:一项随机对照试验)^[11] 主要介绍了一个小型的应用电针、物理运动干预有高雄激素血症和排卵障碍的 84 例 PCOS 妇女的 RCT。试验结果表明,经 6 个月电针及物理运动治疗均可改善患者高雄激素血症、排卵障碍、月经稀发和性激素六项指标,且在治疗结束后仍有持续效果。

2.1.5 针刺临床试验国际标准规范 四川大学华西医院循证医学中心吴泰相教授参与编写,在 *PLoS Medicine* 杂志发表了“**Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement**”(针刺干预的临床试验报告标准的修订版:CONSORT 扩展版)^[12]。CONSORT(2010)是非药物治疗扩展版,是国际公认的试验报告统一标准,是验证干预措施疗效的标准设计方案,保证了临床随机对照试验的研究和报告质量。STRICTA 对照检查清单是 CONSORT 的正式扩展版,报告针刺临床试验中干预措施的国际标准。基地的针刺临床试验按照其标准详细介绍了报告针刺治疗的合理性、针刺的细节、治疗方案、其他干预措施、治疗师的背景及对照或对照干预,为该试验结果的科学性及为国际范围的高认可度奠定了良好基础。

2.1.6 药物治疗 PCOS 不孕的大型多中心 RCT 美国宾州大学妇产科理查德教授(Legro RS)发表在 *New England Journal of Medicine* 上的“**Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome**”(克罗米芬,二甲双胍或二者联合用药对多囊卵巢综合征不孕妇女的治疗作用)^[13] 一文主要介绍西药治疗 PCOS 不孕妇女的临床疗效。这项大型多中心的 RCT 为本基地开展此类临床项目在方案设计、纳入与排除标准、实施管理以及数据协调等方面起到了一个示范性作用。

在具备上述科研基础的情况下,通过专家反复论证优化研究方案,开展了 PCOSA_{CT},现项目入组患者

已达总人数 90%,进展顺利。

3 临床研究的国际化合作团队

3.1 多学科交叉专家团队

中医临床研究基地的主要及根本任务是为中医药的有效性和安全性提供高强度的循证医学证据,并挖掘中医药的潜力使之服务于人类。解决中医药科技成果国际化和提升国际公认度的便捷途径是走国际化合作研究道路。本基地先后聘请美国科学院院士、弗吉尼亚联邦大学生殖生物学专家施特劳斯教授担任本“长江学者”讲座教授,瑞典哥德堡大学针灸学专家伊丽莎白教授、美国宾州大学妇产科专家理查德教授为本学科的国家“千人计划”学者和“龙江学者”讲座教授等,定期作讲座,协助指导学科发展。在临床研究中,逐步与美国耶鲁大学统计学家张和平教授、香港大学生殖医学专家吴鸿峪教授、北京中医药大学循证医学中心方法学专家刘建平教授、四川大学华西医院循证医学中心标准规范专家吴泰相教授形成了良好的合作关系,形成国际合作创新团队。该团队拥有两位国家“千人计划”学者,两位“长江学者”及 3 位“龙江学者”。他们拥有不同专业背景和学术专长,7 位专家全程参与并指导目前正在进行的大型中医临床试验研究。

3.2 组织实施模式创新

本基地临床研究采用美国国立卫生研究院(NIH)临床研究模式,其组成有:(1)方案优化委员会:由方法学专家和 PCOS 专家组成,共同制定和优化临床研究的方案,面向本疾病的国际前沿。(2)方案执行委员会(Steering Committee, SC):由项目负责人和各分中心负责人组成,体现中西医多学科交叉特点。(3)数据管理中心(Date Coordinating Committee, DCC):美国耶鲁大学数据统计专业教授,职能分中心质量管理和督查。(4)数据安全和监测委员会(Data and Safety Monitoring Board, DSMB):由 6 位国内外知名人士组成,代表研究全部过程中患者利益。(5)论文发表委员会(Publication Committee, PC):职责为处理论文发表排序和成果争端。项目的全程从方案的优化、实施过程、质量控制,数据统计和论文产出等过程,都体现了“全程”和“深度”的国际化合作。

3.3 骨干人才培养体系临床研究多学科要求

基地建设要产出科研成果,属于“短效成果”,而人才的培养则属于“长效成果”。依托基地的平台建设、重点病种的研究培养人才,而培养出来的人才又服务于基地建设,服务于中医药发展,形成良性循环。人

才的教育和培养要立足国际视野,鼓励其参与国内以及国际课题的研究,开阔眼界,提高水平,促进其科研水平与国际水准接轨^[14]。本基地在人才培养方面采取分层次培养、分目的培养相结合的方式,通过临床科研项目协同合作机制对本科生、硕博研究生、硕博导师进行科研能力培养,取得了可喜的成果。

3.3.1 本科生培养 在掌握理论知识的基础上,提倡本科生了解认识科学研究方法,培养其对科研的兴趣,鼓励学生参加科研讲座,参观接触科研试验。本基地选送本科生项目“中医临床研究标准操作规程制定”和“中药单体治疗妇科重点病种模型的基础研究”等参加“挑战杯”全国大学生课外学术科技作品竞赛,其中 3 名学生取得二等奖、三等奖的成绩。

3.3.2 研究生培养 低年资的研究生经过统一、严格、规范的培训,学习课题研究方案、标准操作规程和患者管理等内容,组成科研“突击队”,直接派往全国 21 个分中心 25 家医院。在科研第一线落实研究方案,配合分中心负责人实施项目。重点病种研究过程中坚持“大题细做”的方法,“细”指全面落实研究方案,严格把关质量问题,研究生“下移”到分中心,这样使得研究生掌握了一定的临床科研方法,又在分中心当地门诊中实践基础理论,逐渐发展为既会临床又懂科研的临床研究助手,达到临床研究和人才培养双赢的效果。

在基地重点病种的研究过程中,申请国家各类人才基金和黑龙江省研究生交流基金,选拔优秀的高年资研究生及科室年轻骨干到国内外一流大学、一流的研究团队。先后派出高年资的研究生 10 人次到国外进修,根据专家特长进行临床数据协调、科研管理、临床基础疗效机制探讨等不同领域进行学习^[15],丰富科研管理经验后更好地服务于基地建设。而这些科研实训单位一般又都是课题合作外籍专家的所在单位,更加便于与这些专家的沟通与合作,以建立起一个国际化合作的有效模式。

3.3.3 研究护士培养 随着临床试验的推广,研究护士逐渐被人们认识和重视。在国外研究护士成为一项专门职业已有 30 多年的历史,但在国内研究护士是一类新型职业,其归属和职业发展均无既定模式^[16]。在国外研究型护士一般分为两种工作职责:临床研究护士(clinical research nurse, CRN)和临床研究协调员(clinical research coordinator, RNC)。CRN 主要负责受试者的护理,包括临床科研中的一些特殊护理服务项目,RNC 主要负责试验协调和数据管理,承担受试者的招募、保证研究方案的正确

执行、数据的完整性以及形成数据报告等^[17]。选拔科室优秀、具有研究生学历的护士派到国际一流的大学进修学习科研管理,并参与临床试验,负责临床试验的协调和管理工作,取得良好效果。同时还鼓励临床护士培训学习 GCP 相关知识,并获得证书,参与临床的 GCP 项目工作。

3.3.4 对协作单位的人才团队带动扶持 本基地开展的多中心、大样本的临床试验 与多家医院合作,在临床项目进行过程中,对分中心的负责人进行统一研究方案的培训,并派遣研究助手协助负责人完成科研病例的录入以及管理,并定时举行 SC 会议,给研究人员与国内外顶尖的科研专家沟通交流的机会。这一系列科研活动对平时以临床诊疗患者为主要工作的分中心负责人起到了科研培训的重要作用。这些科研分中心医院中既有中医院又有西医院,既有三甲医院又有基层的妇幼保健院,对于日后开展临床科研成果的普适性十分重要。

4 小结

当前,我国中医科研发展力较其他学科薄弱,特别是中医临床研究一直未能摆脱“低水平重复”的困扰,也尚未建立起既适合中医学自身特点、又为现代科学所普遍认同的科研模式与方法,较“突破性进展”仍有较大差距^[18]。中医临床研究基地建设为中医药科研发展提供了有利契机,构建中医临床科研的协同创新体系,包括协同创新的平台、多学科交叉的协同创新团队和聚集不同知识结构为基础的高强度循证医学临床试验。在此模式下,本基地科研能力不断发展,科研水平也得到了显著提高,取得了显著的成果。国家中医临床研究基地建设对中医药事业发展具有里程碑意义^[19]。

参 考 文 献

- [1] 国家发展改革委,国家中医药管理局. 关于印发重点中医医院建设与发展规划的通知[EB/OL]. <http://www.satcm.gov.cn/web2010/zhengwugongkai/jihuaguihua/zhuangxiangguihua/2010-10-11/9819.html>.
- [2] 国家中医药管理局办公室. 关于做好中医临床研究基地业务建设工作的通知[EB/OL]. <http://www.satcm.gov.cn/e/action/ShowInfo.php?classid=28&id=10304>.
- [3] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(12): 1061-1063.
- [4] Campbell DT, Stanley JC. Experimental and quasi-experimental designs for research [M]. Chicago: Rand McNally College, 1963: 1-84.
- [5] 陈耀龙,李幼平,杜亮,等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2):

- 127 - 133.
- [6] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328(7454): 1490 - 1494.
 - [7] Ng EH, So WS, Gao J, et al. The role of acupuncture in the management of subfertility [J]. Fertil Steril, 2008, 90(1): 1 - 13.
 - [8] Lim DC, Chen W, Cheng LN, et al. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): CD 007689.
 - [9] Mannerås L, Jonsdottir IH, Holmång A, et al. Low-frequency electro-acupuncture and physical exercise improve metabolic disturbances and modulate gene expression in adipose tissue in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinology, 2008, 149(7): 3559 - 3568.
 - [10] Stener-Victorin E, Waldenström U, Tägnsfors U, et al. Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000, 79(3): 180 - 188.
 - [11] Jedel E, Labrie F, Odén A, et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(1): E37 - E45.
 - [12] MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, et al., on behalf of the STRICTA Revision Group. Revised standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement [J]. PLoS Med, 2010, 7(6): e1000261.
 - [13] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome [J]. N Engl J Med, 2007, 356(6): 551 - 566.
 - [14] 陈华萍, 寇毅, 王关嵩, 等. 医院实验室在研究生培养中的作用 [J]. 西部医学杂志, 2011, 23(8): 1617 - 1618.
 - [15] 高敬书, 匡洪影, 吴效科. 中医药临床研究可“突破” [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(5): 1128 - 1131.
 - [16] 曹烨, 洪明晃. 中国临床研究护士培养和管理模式探讨 [J]. 中国新药杂志, 2013, 2(2): 134 - 137.
 - [17] 邓静. 美国临床科研护士角色对我国的启迪 [J]. 护理研究, 2013, 27(4): 1143 - 1145.
 - [18] 尹常健. 中医临床研究基地该如何建设 [N]. 中国中医药报, 2011 - 03 - 10.
 - [19] 宋柏林, 冷向阳, 杨海森. 以国家中医临床研究基地建设为契机带动医院实现跨越式发展 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(1): 160 - 161.

(收稿: 2014 - 08 - 22 修回: 2015 - 07 - 31)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

